

REMARKS

Claims 11 and 13-17 are all the claims pending in the application.

I. Explanation of the Present Invention

As described in the specification, the present invention relates to a method for inhibiting articular cartilage extracellular matrix degradation, comprising an HDAC-inhibiting compound as an active ingredient. It is used particularly in a preventive or treating agent for arthroseitis, rheumatic arthritis and osteoarthritis in which articular cartilage matrix degradation and denaturation are present and is different from a method for prevention or treatment of arthroseitis, rheumatic arthritis, osteoarthritis, etc. comprising administering an HDAC-inhibiting compound as an effective ingredient.

The present invention also relates to a method for prevention or treatment of articular cartilage extracellular matrix degradation in arthroseitis, rheumatic arthritis or osteoarthritis containing an HDAC compound as an effective ingredient and is also different from a method for prevention or treatment of arthroseitis, rheumatic arthritis or osteoarthritis comprising administering an HDAC-inhibiting compound as an effective ingredient.

Rheumatic arthritis (in the General Meeting of the Japanese Rheumatic Society in 2002, the Japanese terminology has been changed from a Japanese term which may be literally translated into "chronic rheumatic arthritis" to a Japanese term which may be literally translated into "rheumatic arthritis") is a systemic inflammatory disease for which the etiology is still unknown and has been said to have a component of an autoimmune disease as well (refer to page 46 of Reference Document 1).

BEST AVAILABLE COPY

With regard to the cause for rheumatic arthritis, the autoimmune and the inflammatory causes have been said to be difficult to separate. Specific hypotheses therefore, include (1) a hypothesis where T cells are the cause and (2) a hypothesis where mesenchymal cells such as synovial cells are the cause (refer to age 46 of Reference Document 1). In the early stage of rheumatic arthritis, a mechanism in which T cells participate (hypothesis 1) is important, while, in the rheumatic synovial membrane of the progressed later stage, a process (hypothesis 2) that is no longer dependent upon T cells is predominant (refer to pages 51 to 52 of Reference Document 1). Thus, in the initial stage of rheumatic arthritis, various antigen-specific immune responses and activation of T cells are noted in the synovial membrane and they participate in growth of the synovial membrane, angiogenesis and lymphocyte permeation. On the other hand, at the stage where rheumatic arthritis progresses, even when the antigen-specific activation of T cells has settled down, the semi-autonomic growth of synovial cells continues and the grown synovial cells secrete substances such as protease. It is considered that, as a result, the protease, etc. result in destruction of cartilage and bone (constituted from cartilage cells and extracellular matrix) (refer to pages 51 to 52 of Reference Document 1). As such, the etiology for rheumatic arthritis changes at each stage. Accordingly, even when attempts are made to treat rheumatic arthritis by a means that suppresses the autoimmune action (various antigen-specific immune responses, activation of T cells, etc.), these attempts are merely able to control the induction of the onset of rheumatic arthritis. Thus, this treatment does not inhibit the degradation of extracellular matrix which is a morbid state of rheumatic arthritis in the progressed later stage and does not prevent the destruction itself of cartilage and bone.

As in the case of rheumatic arthritis, osteoarthritis is a disease where degradation of extracellular matrix constituted from collagen and proteoglycan occurs. However, as is apparent from the description of classification of autoimmune diseases (refer to Table 2-2, page 29 of Reference Document 3) and its mechanism of action (refer to Fig. 4, page 32 of Reference Document 4), osteoarthritis is not an autoimmune disease.

Thus, even though in concept both rheumatic arthritis and osteoarthritis are diseases where degradation of extracellular matrix constituted from collagen and proteoglycan occurs, the etiology of arthritis actually varies. If arthritis is characterized by reference to rheumatic arthritis, arthritis may be said to be a partially autoimmune disease.

II. Claim Rejections - 35 U.S.C. § 102

1. Claims 11 and 13-15 were rejected under 35 U.S.C. § 102(b) as being anticipated by SKOV (USP 6,403,555), previously cited on April 20, 2006.

The Examiner asserted that Skov teaches administering to a patient a histone deacetylase-inhibiting compound in an amount effective to inhibit articular cartilage extracellular matrix degradation. Thus, the Examiner concludes that the method of Skov would necessarily inhibit articular cartilage extracellular matrix degradation when administered to patients having the diseases disclosed in Skov (see column 15, lines 10-42).

2. Claims 11 and 13-17 were rejected under 35 U.S.C. § 102(b) as being anticipated by KAMMER (WO 02/055017), previously cited on April 20, 2006.

Kammer was applied to claim 11 in the same manner as Skov was applied to Claim 11.

As to claims 16 and 17, the Examiner asserted that Kammer teaches administering a histone deacetylase-inhibiting compound in an amount effective to inhibit articular cartilage extracellular matrix degradation to a patient having rheumatoid arthritis. Thus, the Examiner concluded that the method of Kammer would necessarily treat articular cartilage extracellular matrix degradation in rheumatic arthritis and also would treat rheumatic arthritis, generally, as recited in claims 16 and 17, respectively.

For the following reasons, the rejections are traversed.

Re: WO 02/055017, Kammer

Kammer, teaches that an HDAC inhibitor exhibits an effect whereby the expression of abnormal immune-related genes (CD 154, IL-10 and INF- γ) in T cells of patients suffering from systemic erythematosis is changed to a normal state, whereby the HDAC inhibitor is able to be used for treatment of many autoimmune diseases, including rheumatic arthritis. Kammer, also states that “[t]he autoimmune diseases of the present invention are not limited to rheumatic arthritis, Sjogren’s syndrome, multiple myositis, fungous skin disease and systemic erythematosis” (refer to line 7, page 6). Therefore, Kammer implies that the autoimmune diseases include a broad range of diseases from systemic diseases to local ones. In actuality, however, Kammer merely shows an improvement in proteinuria (kidney) by controlling a part of the autoimmune action mechanism (to be more specific, CD 154, IL-10 and INF- γ) and there is no disclosure of a specific effect on rheumatic arthritis (joint) therein. Even if a method for inhibition of HDAC is useful for proteinuria by controlling part of the autoimmune action mechanism, it is difficult to conclude that an HDAC inhibitor is useful for all autoimmune

diseases including rheumatic arthritis from the above description for proteinuria because rheumatic arthritis is different from proteinuria in terms of disease and diseased site. Also, even if an HDAC inhibitor is able to control a part of the autoimmune action mechanism in rheumatic arthritis, this only means that an HDAC inhibitor is able to control a part of what triggers the onset of rheumatic arthritis to some extent. In terms of the target in the treatment of rheumatic arthritis this is different from improvement of degradation of extracellular matrix which is the final morbid state of rheumatic arthritis. Therefore, the present invention is different from the invention of Kammer in its target. Accordingly, the invention of Kammer does not necessarily result in treating articular cartilage extracellular matrix degradation. Thus, the present invention is not inherent in Kammer.

Re: U.S. 6,403,555, Skov

Similar to the above invention of Kammer, the invention of Skov suggests that an HDAC inhibitor including FK 228 has potential as an immunosuppressant.

Actually, however, the Examples only confirm the response to T cells *in vitro* (Examples 1 to 9), for the prevention of onset of diabetes mellitus in diabetic model mice (Example 10), etc.

Accordingly, as with Kammer, the present invention is different from the invention of Skov in its target. Therefore, the invention of Skov does not necessarily result in treating articular cartilage extracellular matrix degradation. Thus, the present invention is not inherent in Skov.

In view of the above remarks, the Examiner is requested, respectfully to reconsider and remove these rejections.

AMENDMENT UNDER 37 C.F.R. § 1.116
U.S. Appln. No. 10/525,015

Atty. Docket No.: Q86324

In view of the above, reconsideration and allowance of this application are now believed to be in order, and such actions are hereby solicited. If any points remain in issue which the Examiner feels may be best resolved through a personal or telephone interview, the Examiner is kindly requested to contact the undersigned at the telephone number listed below.

The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

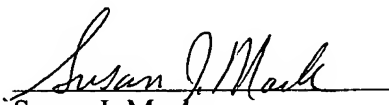
Respectfully submitted,

SUGHRUE MION, PLLC
Telephone: (202) 293-7060
Facsimile: (202) 293-7860

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER


Susan J. Mack
Registration No. 30,951

Date: November 27, 2006

Reference Document 1

Partial English translation is as follows.

(page 48)

48 chronic inflammatory disease

2. Cause for RA

Although RA is a chronic inflammatory disease, it also has an aspect of autoimmune disease and, for its onset, an interaction with genetic factor and environmental factor is important. With regard to etiology of RA, there are two ways of thinking. One is a hypothesis that mesenchymal cells such as synovial cells are the cause while another is a hypothesis that T cells are the cause and grounds supporting each of them have been known (Table 2).

Underlines were added.

(pages 51 to 52)

3) Stage and etiology of RA

The above-mentioned ones will be summarized to be as follows. Thus, in an early stage of RA, mechanism in which T cells are participated is important while, in RA synovial membrane of the progressed later stage, the process which is no longer dependent upon the T cells is predominant. Thus, in the initial stage of RA, various antigen-specific immune responses and activation of T cells are noted in synovial membrane and they participate in the growth of synovial membrane, angiogenesis and lymphocyte permeation. At the state where it progresses, even when the antigen-specific activation of T cells is settled down, semi-autonomic growth of synovial cells continues in a state where the switch is on and, via activation of cytokine cascade, destruction of cartilage and bone is thought to progress. Accordingly, it is likely that, with regard to the etiology, the subject thereof changes for each stage.

✓ Reference Document /
参考資料 1

先端医学撰書

知っておきたい
骨・関節疾患
の新たな診療

監修 西岡久寿樹

聖マリアンナ医科大学教授
難病治療研究センター長

編著 加藤智啓

聖マリアンナ医科大学助教授
難病治療研究センター

中村 洋

聖マリアンナ医科大学講師
難病治療研究センター



1109589

山之内製薬(株)図書室

真興交易(株)医書出版部

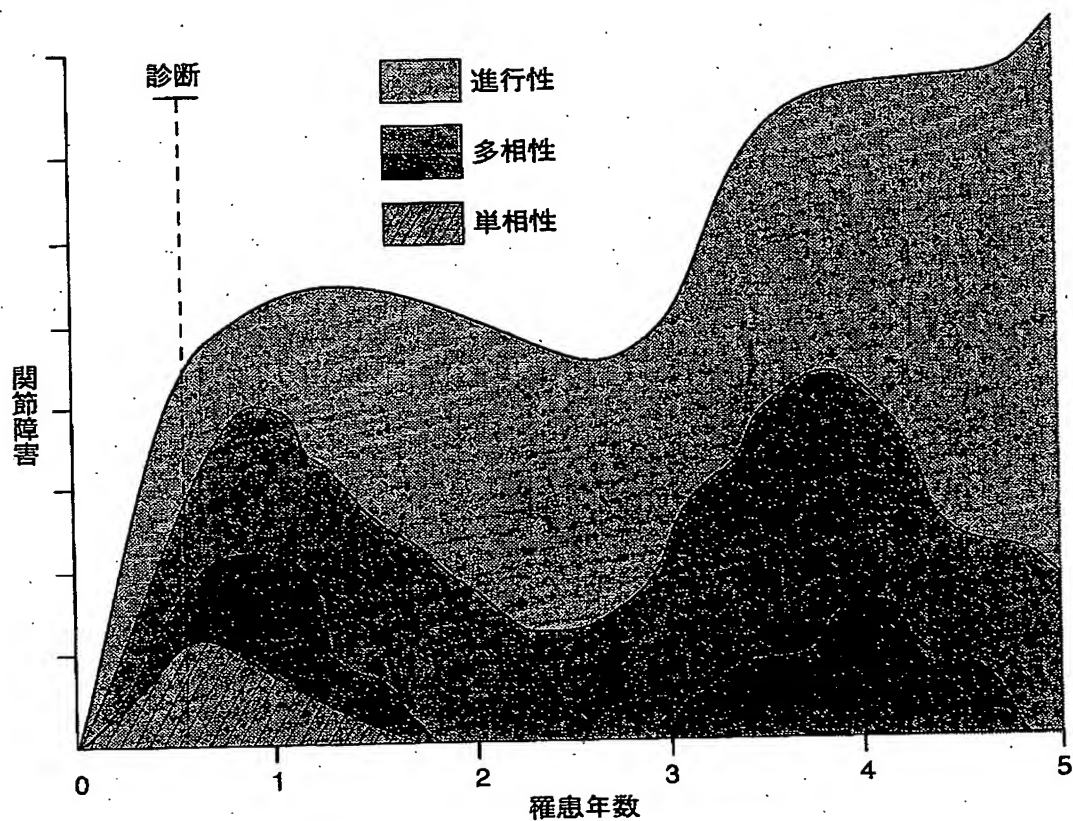


図1 RAの臨床経過 (文献3より引用改変)

2. RAの病因

RAは慢性炎症性疾患であるが自己免疫疾患の側面も有しており、その発症には遺伝因子や環境因子の相互作用が重要である。RAの病因については2つの考え方がある。1つは滑膜細胞などの間葉系細胞に原因があるとする仮説、もう1つはT細胞に原因を帰する仮説であり、各々それを支持する根拠が知られている(表2)。

ヒト RA では、まだ原因抗原の同定には至っていない。

具体的な抗原は明らかでなくても、RA の炎症滑膜で何らかの免疫異常が起きていることは明らかであり、中でも、RA 滑膜に浸潤する CD4 陽性 T 細胞のサイトカイン産生に偏りが認められる。CD4 陽性 T 細胞はサイトカイン産生パターンから、IL-2, IFN- γ を産生する Th1 と、IL-4, IL-10, IL-13 を産生する Th2 の 2 つのサブセットに大別される。ヒト RA 滑膜組織には Th1 型のサイトカインパターンが認められており、RA は Th1 優位の免疫状態といえる¹¹⁾。一方、ヒトの病態においては Th2 優位の免疫状態があることも知られており、喘息、SEL、妊娠状態などがこれに属する。特徴的な点は、この両者は、互いに一方が他方を抑制するという点である。臨床的に RA の寛解・治癒をもたらす事例のなかに Th2 優位状態があり¹²⁾、このことから RA が Th1 優位状態であることが示唆される。そのような事例とは、妊娠¹³⁾ や DMARD の合併症¹⁴⁾ などである。Th2 サイトカインは妊娠の維持に重要な役割を果たす。とくに胎盤の母児境界面での IL-10 の大量産生により局所および全身における Th1 反応を抑制することにより、半同種である胎児の拒絶の抑制に関与していると考えられている。妊娠中に RA の寛解を示した群と示さなかった群とで母児間の HLA を調べた成績では、寛解群で有意に母児間の HLA-DR および DQ の不一致が多かった¹⁵⁾。このことは、父方抗原に対する母親の免疫応答、恐らく Th2 型の免疫応答が妊娠による RA 寛解に寄与することを示唆している。一方、後述するように、DMARD の副作用、たとえば、toxic dermatitis や膜性腎症を合併する症例に RA 寛解をみることがあるが、これらの副作用は IgE 産生¹⁶⁾ や抗体産生亢進に伴う免疫複合体沈着の結果と考えられる。このような状態では Th2 優位になっており、これが Th1 の抑制を惹起すると考えられる。このように、原因抗原は特定できなくとも、何らかの抗原に対する Th1 反応が初期の RA の病態を規定していると考えられる。

3) RA の病期と病因

以上をまとめると、RA の早期においては T 細胞の関与する機序が重要で

あるが、進展した晩期の RA 滑膜ではもはや T 細胞に非依存性の過程が支配的である。つまり、RA の初期段階では種々の抗原特異的な免疫応答と T 細胞の活性化が滑膜内で認められ、これが滑膜の増殖、血管新生、リンパ球浸潤に関与する。時期を経て進展した状態では、抗原特異的な T 細胞活性化は鎮静しても、半自律的な滑膜細胞の増殖はスイッチがオンの状態で継続して、サイトカインカスケードの活性化を介して軟骨・骨の破壊が進展するものと思われる。したがって、RA の病因は病期ごとにその主体が変遷すると考えられる。

3. RA の診断

RA の診断にはある程度経過をみる必要があり、ACR の分類基準 (表 1) は 6 週間という期間を設定している¹⁾。この設定は RA の疾患概念に直結していてやむを得ない面もあるが、近年その早期治療と関連して、RA 発症 6 週間以前の早期診断の必要性が重要になってきている。これは、RA の自然経過を変える治療の追求過程で、発病早期に治療しなければ実効が上がらないことが明らかになったからである¹⁵⁾。しかし、早期 RA の定義には異論もあり、診断基準としても一定のものではなく、現在、厚生省研究班早期 RA 診断基準 (表 3)¹⁶⁾ や日本リウマチ学会早期 RA 診断基準 (表 4)¹⁷⁾ が提示されている。これらの診断基準の間には、表 5 に示すように、感度の高い基準ほど特異度が低下するという特徴がある¹⁸⁾。これによると、早期 RA の診断において感度の低い厚生省基準を使用すると特異度は 93.3% となり、一方、日本リウマチ学会基準の使用では感度は高いが、約 20% の確率で他の疾患に対して RA の治療を行うことになってしまう。早期 RA では X 線像で変化の認められない症例も多く、最近では MRI の利用や、高画質の X 線撮影法の開発もすすめられている。

し
知^こつておきたい
「骨・関節疾患」の新たな診療^{あら しんりょう}

2001年11月20日 第1版第1刷発行

監 修 西岡久寿樹^{にしおか くのすき}
編 著 加藤智啓^{かとう ともひろ}
中村 洋^{なかむら ひろし}
発行者 橋内千一

発行所 真興交 易 株式会社
医 書 出 版 部

〒106-0047
東京都港区南麻布 2-8-18
電 話 (03) 3798-3315 (代)
振 替 00170-0-147227

<検印省略>

印刷・製本 耕文社

※定価はカバーに表示
してあります

ISBN 4-88003-666-8 C 3047
Printed in Japan

Reference Document 3

Partial English translation is as follows.

(page 29)

Table 2-2: Classification of Autoimmune Diseases (Classification by Roitt) Spectrum of Autoimmune Diseases

[Organ-Specific Autoimmune Diseases]

- Hashimoto's disease
- Pernicious anemia
- Autoimmune atrophic gastritis
- Addison's disease
- Goodpasture's syndrome
- Pemphigus
- Pemphigoid
- Sympathetic ophthalmia
- Severe myasthenia
- Autoimmune hemolytic anemia
- Idiopathic thrombocytopenia
- Idiopathic leucopenia
- Primary biliary cirrhosis
- Chronic active hepatitis
- Ulcerative colitis
- Sjögren's syndrome

[Organ-Nonspecific Autoimmune Diseases]

- Systemic erythematosus
- Dermatomyositis
- Scleroderma
- Chronic rheumatic arthritis

NEW INTEGRATED MEDICAL LECTURES

参考資料 3
✓ Reference Document 3

免疫・アレルギー・ リウマチ病学

第2版

編集

柏崎禎夫
狩野庄吾



713635

医学書院

自己免疫疾患

自己免疫疾患とはなにか

【自己免疫疾患の定義】

自己免疫疾患(autoimmune disease)は、自己の生体構成成分に対して異常なあるいは過剰な免疫応答が起こり、産生された自己抗体や自己反応性T細胞が関与して発症する疾患である。

【自己免疫疾患の証明】

しかし、自己免疫が原因となって発症しているかを厳密に証明することは困難であり、実際には不可能なことが多い。疾患モデル動物について、自己抗体や自己反応性T細胞によって、疾患が他の動物に受身伝達できることを証明できれば、疾患の原因が自己免疫であることはほぼ確実と考えられる。一般には、自己抗体あるいは自己反応性T細胞の証明、標的細胞ないし病変部組織への免疫グロブリンや補体成分の沈着あるいはT細胞や形質細胞の浸潤、血清補体価低値などが自己免疫疾患を示唆する所見と考えられている。

自己抗体や自己反応性T細胞が疾患の原因となっている以外に、疾患による組織損傷の結果、自己抗体や自己反応性T細胞が産生されていることもあり得る。さらに、二次的に産生された自己抗体が、組織傷害を永続化させる働きをしていることもある。

自己免疫疾患の分類

【Roitt の分類】

Roitt は、自己免疫疾患を臓器特異性自己抗体を持つ臓器特異的自己免疫疾患(橋本病など)と、臓器非特異性自己抗体を持つ臓器非特異的自己免疫疾患(全身性エリテマトーデスなど)を両極とする疾患スペクトラムとして考え、中間に臓器非特異的抗体を持つ臓器限局性疾患(原発性胆汁性肝硬変など)を置いた(表2-2)。

【免疫学的発症機序による分類】

自己抗原の局在によって自己免疫疾患を分類することもできる。細胞表面抗原に対する自己抗体による自己免疫疾患は、臓器特異的ないし臓器限局性自己免疫疾患であることが多く、発症にⅡ型アレルギーまたはⅤ型アレルギーが関与している。汎在性の自己抗原に対する自己抗体によって引き起こされる自己免疫疾患は、一般に臓器非特異的であり、Ⅲ型アレルギーが関与することが多い。

免疫学的発症機序による自己免疫疾患の分類は、Ⅱ型アレルギーによるもの、Ⅲ型アレルギーによるもの、Ⅳ型アレルギーによるもの、Ⅴ型アレルギーによるものに分けられる。

【Ⅱ型アレルギー】

Ⅱ型アレルギーによる自己免疫疾患は、細胞表面の自己抗原に対して抗体が結合した結果、補体活性化またはIgG-Fcレセプターを介した脾臓などの網内系マクロファージによる捕捉が起こり、細胞傷害をもたらす。自己免疫性溶血性貧血や特発性血小板減少性紫斑病が代表例である。糖尿病の一部に、インスリン自己抗体によるインスリンの中和によって起こるものがある。重症筋無力症は、抗アセチルコリンレセプター自己抗体により、アセチルコリンのレセプターへの結合が阻止されることによって発症すると考えられる。

【Ⅲ型アレルギー】

Ⅲ型アレルギーの代表例は、全身性エリテマトーデスである。DNA-抗DNA抗体などの免疫複合体が腎糸球体などの組織に沈着し、補体活性化の結果、好中球やマクロファージが集積し、免疫複合体を貪食してリソソーム酵素や活性酸素を遊離し、組織傷害を引き起こす。

表2-2 自己免疫疾患の分類 (Roitt の分類) 自己免疫疾患のスペクトラム

臓器特異的自己免疫疾患		臓器非特異的自己免疫疾患	
橋本病	類天疱瘡	原発性胆汁性肝硬変	全身性エリテマトーデス
悪性貧血	交感性眼炎	慢性活動性肝炎	皮膚筋炎
自己免疫性萎縮性胃炎	重症筋無力症	潰瘍性大腸炎	強皮症
Addison 病	自己免疫性溶血性貧血	Sjögren 症候群	慢性関節リウマチ
Goodpasture 症候群	特発性血小板減少症		
天疱瘡	特発性白血球減少症		

Reference Document 4

(page 32)

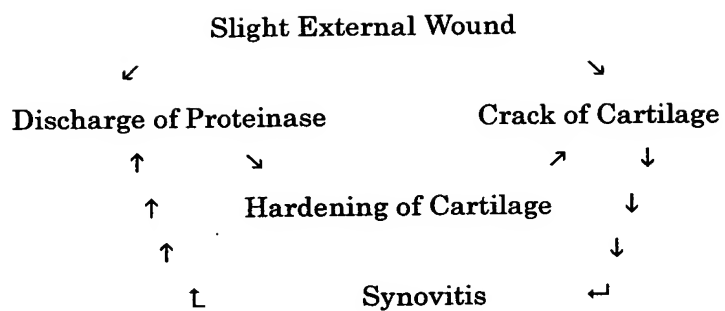
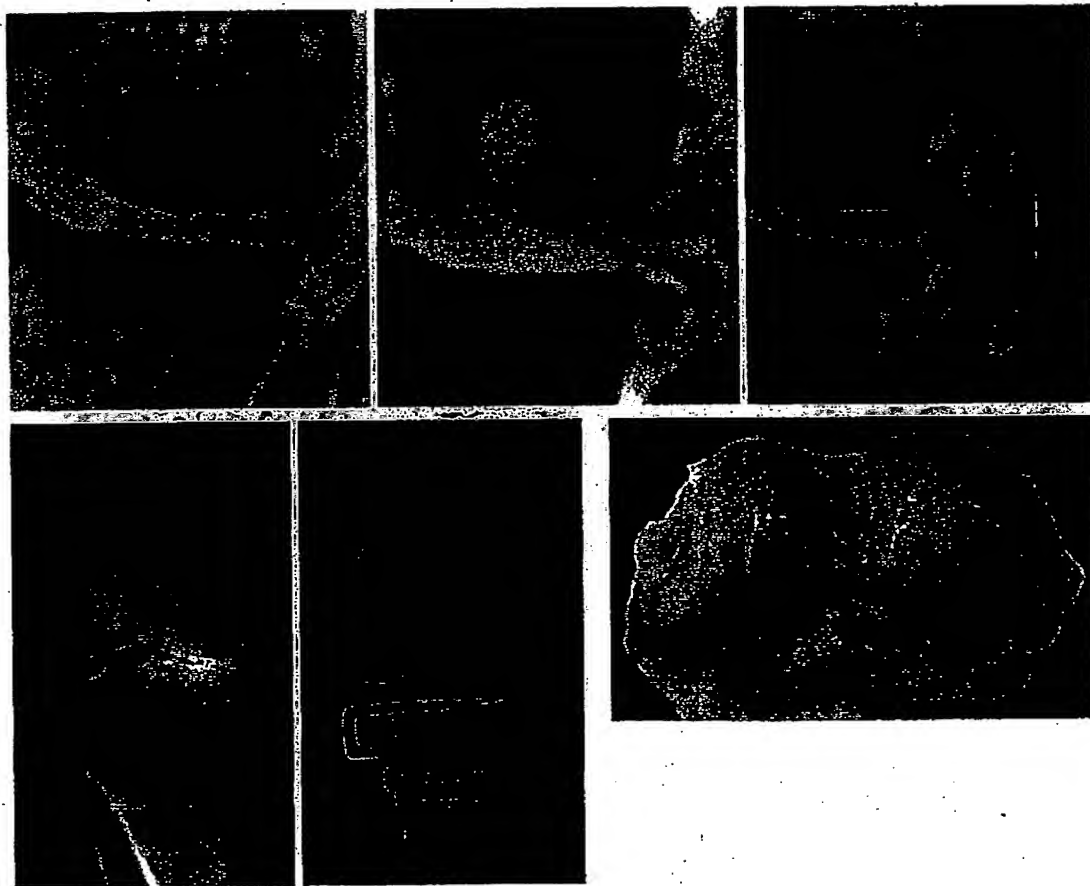


Fig. 4: Onset Mechanism of OA

変形性膝関節症 および周辺疾患

「整形外科」編集委員 監修

杏林大学教授 石井良章 編集



1079151

山之内製薬(株)図書室

南江堂

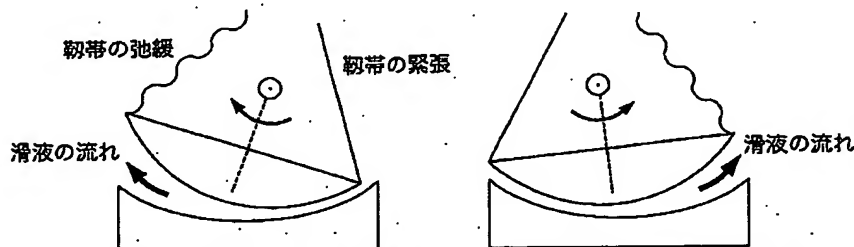


図2. 非対称性の関節。非対称性の関節では、太矢印のごとく関節液の流れが生じる。このとき関節が開いている側の靱帯は弛緩し、閉じている側の靱帯は緊張する。

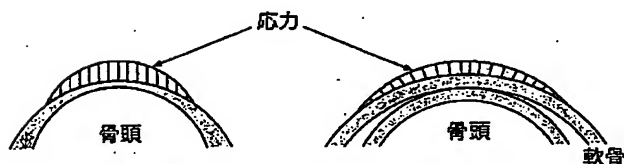


図3. 接触面積と応力分布の関係。関節軟骨が存在しない場合の計算値と、軟骨がはいだに存在した場合の計算値。応力は緩和されている。

関節軟骨は潤滑液が存在する限りは耐摩耗性に非常に優れていることが知られている²³⁾。実際に関節の摩擦係数(μ)は0.002以下であると報告されている⁴⁾。ちなみに、氷とスケートのあいだの摩擦係数は0.01といわれている。さらに荷重が加わると、関節軟骨層からより多量の組織液が関節面に滲出し、摩擦係数は大きく変化しない仕組みになっている。この関節の潤滑は動的流体潤滑(hydrodynamic lubrication)で、その一部を説明することができる⁵⁾。MacConaill⁶⁾は、非対称な関節における関節面の不適合性により関節の潤滑を説明している(図2)。この動的流体潤滑はくさび膜潤滑ともいい、滑液が摩擦面に引きずられて狭い隙間に向かって流動することにより、圧力を生じ負荷を支えるものである。しかし現時点では、生体関節の潤滑現象のすべてを単独で説明できる理論はなく、種々の機構が関節運動の種類、荷重の量などに応じて機能するものと考えられている。

関節面の相対する面の形状は完全ではない。もっとも適合性がよいと思われる股関節でも不適合性が報告されている⁷⁾。しかし、このことが上述したように滑液の潤滑を可能にしている。さらに関節軟骨の存在は接触面の応力の集中を緩和するように働いている。すなわち、関節の接触面積が狭いと接触面にかかる応力は集中し、運動時にかかる剪断力も大きくなる。しかし、この場合に関節軟骨が存在していると、その弾性変形により図3に示すように応力集中が緩和され、軟骨そのものに対する負荷や軟骨下骨に対する負荷も軽減する。

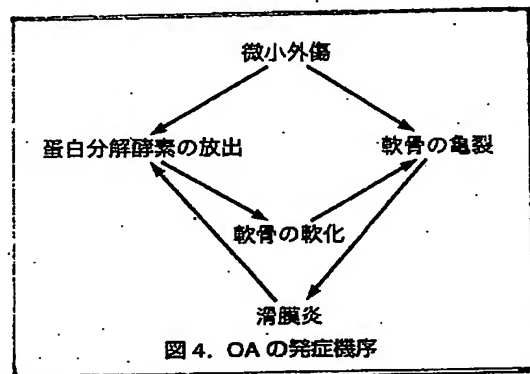


図4. OAの発症機序

いまで述べてきたように、関節軟骨の重要な2つの機能として荷重伝達と潤滑があげられる。荷重に関与する因子としては保水性、軟骨の塑性変形、関節の形状などがあげられる。また潤滑に関しては、関節液の流れ、表面の粗さ、表面の形状、関節液の性状などがあげられる。これらが正常と異なればOAになると考えられるが、もっともはじめに起る変化としては軟骨の連続性の変化、関節液の性状の変化、患者の活動性の変化があげられる。これらの変化は関節の荷重や潤滑機構の破綻をきたし、軟骨が変性する。関節軟骨表面が徐々にすり減るか否かははっきりしていないが、対向する関節面の動きにより関節軟骨に剪断力が働き、圧縮力とともに軟骨変性の原因となる。これが加齢とともにすすむだけでなく、機械的因子と関節内の生化学的变化と相俟って磨耗してくるものと思われる(図4)。具体的には、軟骨の代謝が変化すると軟骨の細孔の大きさが変化し、浸透圧がかわり軟骨基質が滲出し、蛋白分解酵素により基質が変化する。OAの軟骨組織では、コラーゲン線維の網目構造の欠陥やプロテオグリカン巨大分子の損失により、軟骨の透過性(permeability: その物質中の液体の流動に対する多孔性物質中の固形基質の摩擦抵抗を表す1つの物性のパラメータ)は大きくなる。したがって、軟骨のクリープ変形が大きくなるため軟骨は力学的に不利な状態になる。OAでは軟骨細胞由来の分解酵素による内因性破壊に、二次性の滑膜炎による滑膜や血球由来の分解酵素による外因性の破壊が加わる。動物モデルによる研究

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.